

УДК 616.9-036.22-053.5:575.191+577.161.2

**Ю.Г. Антипкін¹, В.Ф. Лапшин¹, Т.Р. Уманець¹, Т.М. Камінська³,
Ю.В. Марушко³, О.В. Городна², С.К. Стрижак¹,
Т.А. Гаращенко¹, Л.А. Лівшиць²**

Взаємозв'язок вітамін D-статусу, генотипів за поліморфізмом rs2228570 вітамін D-рецептора та саплементації холекальциферолом у дітей шкільного віку, які хворіли на COVID-19

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 6-11. doi 10.15574/SP.2022.125.6

For citation: Antipkin YuG, Lapshyn VF, Umanets TR, Kaminska TM et al. (2022). Relationship between vitamin D status, rs2228570 vitamin D receptor polymorphism genotypes, and cholecalciferol supplementation in school-age children with COVID-19. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 6-11. doi 10.15574/SP.2022.125.6.

Мета — вивчити особливості вітамін D-статусу та впливу саплементації вітаміном D₃ на 25(OH)D у сироватці крові дітей шкільного віку, які хворіли на COVID-19, з урахуванням генотипу за поліморфізмом rs2228570 гена вітамін D-рецептора (VDR).

Матеріали та методи. До пілотного, проспективного, відкритого дослідження залучено 36 школярів віком 9–16 років, які перенесли безсимптомний (12 дітей) та легкий/середньотяжкий (24 дітей) перебіг COVID-19. В усіх дітей досліджено вміст 25(OH)D в сироватці крові та його динаміку під впливом саплементації 1000 МО/добу протягом 12 тижнів з урахуванням генотипів і частоти розподілу алелей поліморфізму rs2228570 гена VDR (у 26 дітей).

Результати. Діти з безсимптомним перебігом COVID-19 характеризувалися нормальними показниками 25(OH)D (32,68±2,12 нг/мл). Діти, які перенесли COVID-19 легкого/середньотяжкого перебігу, вірогідно частіше (41,7%) мали стан гіповітамінозу вітаміну D (27,36±2,12 нг/мл) і рідше (58,3%) — оптимальний рівень 25(OH)D, ніж діти з безсимптомним перебігом хвороби. У 80,7% обстежених дітей визначено генотип за поліморфізмом rs2228570 гена VDR, до складу якого входить алель G з більшою транскрипційною активністю VDR. Саплементация холекальциферолом 1000 МО на добу незалежно від 25(OH)D-статусу та генотипу за даним поліморфізмом вірогідно підвищувала забезпеченість вітаміном D обстежених дітей з тенденцією до збільшення приросту 25(OH)D у дітей з генотипом за поліморфізмом rs2228570 гена VDR, до складу якого входить алель G.

Висновки. Недостатня забезпеченість вітаміном D може визначатися як фактор ризику симптоматичного перебігу COVID-19 у дітей, що потребує спостереження та корекції вітамін D-статусу, ефективність якої може визначатися генотипом за поліморфізмом rs2228570 гена VDR. Подальші дослідження ролі вітамін D / VDR-комплексу в розвитку й тяжкості перебігу COVID-19 у дітей дадуть змогу значно розширити уявлення про патогенетичний взаємозв'язок, запропонувати та спрогнозувати ефективність персоналізованих схем саплементації вітаміном D.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, COVID-19, вітамін D, вітамін D-рецептор, саплементация вітаміном D.

Relationship between vitamin D status, rs2228570 vitamin D receptor polymorphism genotypes, and cholecalciferol supplementation in school-age children with COVID-19

Yu.G. Antipkin¹, V.F. Lapshyn¹, T.R. Umanets¹, T.M. Kaminska³, Yu.V. Marushko³, O.V. Gorodna², S.K. Strizak¹, T.A. Harashchenko¹, L.A. Livshits²

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Purpose — to study the features of vitamin D status and the effect of vitamin D₃ supplementation on 25(OH)D in the serum of school-age children with COVID-19, taking into account the genotype of the rs2228570 polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) gene.

Materials and methods. The pilot, prospective, open-label study included 36 schoolchildren aged 9–16 who experienced asymptomatic (12 children) and mild / moderate (24 children) COVID-19. In all children were studied the content of 25(OH)D in blood serum and its dynamics under the influence of supplementation of 1000 IU per day for 12 weeks, taking into account the genotypes and frequency of distribution of alleles of the rs2228570 polymorphism of the VDR gene (26 children).

Results. Children with asymptomatic COVID-19 were characterized by normal values of 25(OH)D (32.68±2.12 ng/ml). Children who underwent mild / moderate COVID-19 were probably more (41.7%) likely to have a state of hypovitaminosis vitamin D (27.36±2.12 ng/ml) and fewer children (58.3%) with an optimal level of 25(OH)D than children with asymptomatic disease. In 80.7% of the examined children, the genotype was determined by the rs2228570 polymorphism of the VDR gene, which includes the G allele with greater transcriptional activity of the VDR receptor. Supplementation of 1000 IU of cholecalciferol per day, regardless of 25(OH)D status and genotype for this polymorphism probably increased the supply of vitamin D in examined children with a tendency to increase 25(OH)D in children with genotype by polymorphism rs2228570 VDR gene, which includes allele G.

Conclusions. Vitamin D deficiency can be considered as a risk factor for the symptomatic course of COVID-19 in children, which requires monitoring and correction of vitamin D status, the effectiveness of which can be determined by the genotype of the rs2228570 polymorphism of the VDR gene. Further studies of the role of vitamin D / VDR complex in the development and severity of COVID-19 in children will significantly expand the understanding of the pathogenetic relationship, to suggest and predict the effectiveness of personalized vitamin D supplementation regimens.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, COVID-19, vitamin D, vitamin D receptor, vitamin D supplementation.

Коронавірусна хвороба (COVID-19), викликана коронавірусом-2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), залишається глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки швидко поширюється і асоціюється з серйозними ускладненнями [25].

Відомо, що COVID-19 реєструється в дітей усіх вікових груп і має переважно легкий перебіг [2,17,25].

Існуючі дослідження свідчать про взаємозв'язок між COVID-19 і станом забезпеченості організму вітаміном D. Доведено, що пацієнти з гіповітамінозом, дефіцитом вітаміну D мають вищий ризик інфікування, тяжкість перебігу та несприятливий прогноз захворювання [4,8,10,12,20,26].

Механізми, що пояснюють роль вітаміну D в профілактиці і лікуванні COVID-19, пов'язані з впливом на експресію ACE2 як головного рецептора для вірусу SARS-CoV-2, вродженим клітинним імунітетом шляхом індукції антимікробних пептидів, модуляцією вивільнення запальних цитокінів та хемокінів [27].

Важливою генетичною детермінантою вітаміну D-статусу є поліморфізм гена рецептора вітаміну D (VDR). Рецептор вітаміну D належить до родини трансактивних регуляторних факторів транскрипції та має схожість із рецепторами стероїдних і тиреоїдних гормонів, що підтверджує функціонування вітаміну D як гормону [1,22]. Діючи через свій рецептор, гормонально активна форма вітаміну D – 1,25(OH)₂D – може викликати низку ефектів, що впливають на різні біологічні процеси в організмі. У тканинах-мішенях рецептори вітаміну D функціонують як у клітинних ядрах (генний рівень регуляції), так і в плазматичних мембранах (негенний рівень регуляції). На генному рівні активні метаболіти вітаміну D зв'язуються зі специфічними рецепторами, утворюючи гормон-рецепторний комплекс D₃ – VDR, який має свій специфічний ДНК-зв'язуючий домен (певна послідовність ДНК), контролюючи цим транскрипцію відповідних генів. Цей процес, своєю чергою, призводить до біосинтезу нових молекул мРНК і трансляції відповідних білків, які беруть участь у фізіологічній відповіді [1,22].

Рецептори вітаміну D кодуються однойменним геном VDR, локалізованим у ділянці q13.11 хромосоми 12 [23]. Для цього гена

характерні поліморфізми, зокрема існування різних алельних варіантів у популяції. Відомо, що поліморфізм rs2228570 гена VDR має функціональну значущість для метаболізму вітаміну D і участі комплексу вітаміну D / VDR у регуляції експресії низки генів [22]. Крім того, у попередніх дослідженнях отримані дані про асоціацію даного поліморфізму з вірусною інфекцією, у тому числі з COVID-19 у дорослих пацієнтів [1,5,11,13,15,28].

Враховуючи взаємозв'язок між недостатньою забезпеченістю організму вітаміном D і розвитком, тяжкістю перебігу й наслідками COVID-19, оптимальним підходом до профілактики захворювання та корекції вітаміну D-статусу є адекватна саплементация раціону вітаміном D [9]. На сьогодні перевагу надають препаратам вітаміну D₃ (холекальциферол), оскільки він має триваліший період напіввиведення й ефективніше підтримує нормальний вміст 25(OH)D в сироватці крові [21,24]. Біологічні ефекти саплементации вітаміну D частково залежать від генетичних факторів [3,6,7]. Так, за даними системного огляду та метааналізу, поліморфізми гена VDR, серед яких поліморфізму rs2228570 надається важлива роль, модулюють відповідь на саплементацию вітаміном D [23].

Існують поодинокі дослідження щодо вивчення взаємозв'язку між вітаміном D-статусом, генотипом за поліморфізмом rs2228570 гена VDR в аспекті саплементации вітаміном D₃ у дітей, які перехворіли на COVID-19.

Мета дослідження – вивчити особливості вітаміну D-статусу та впливу саплементации вітаміном D₃ на 25(OH)D у сироватці крові дітей шкільного віку, перехворілих на COVID-19, з урахуванням генотипу за поліморфізмом rs2228570 гена VDR.

Матеріали та методи дослідження

Пілотне, проспективне, відкрите дослідження проведено на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» в період вересень-жовтень 2021 року.

Критеріями залучення до дослідження були: діти віком 9–16 років; лабораторно підтвердженій COVID-19 в анамнезі протягом останніх 3 місяців; відсутність застосування вітаміну D протягом щонайменше 4 місяців; письмова інформована згода батьків дитини на участь у дослідженні. З дослідження вилучено

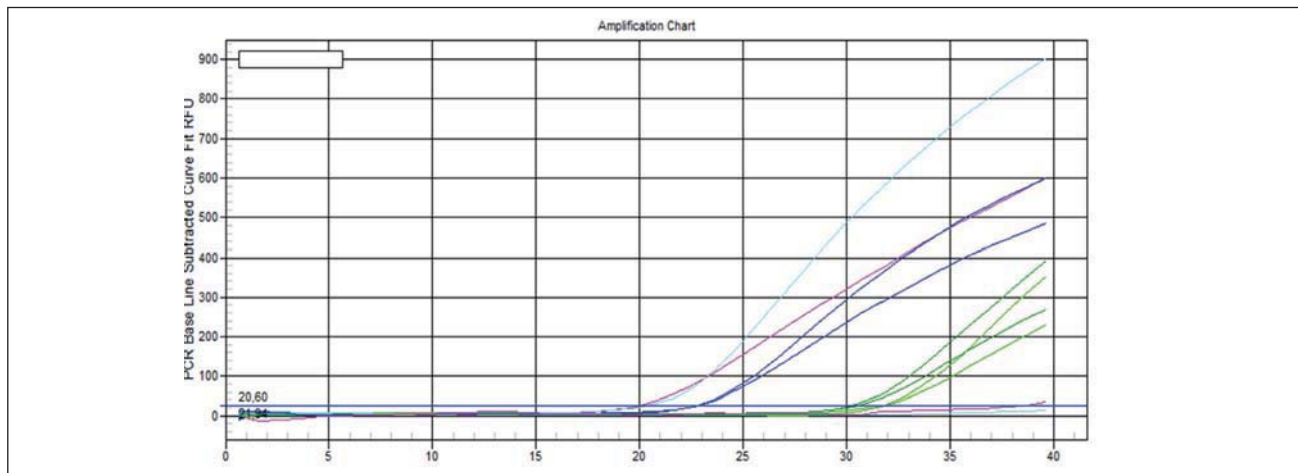


Рис. 1. Флуорограми ампліфікації послідовності гена VDR (rs2228570): 1) блакитний графік — гомозигота AA; 2) малиновий графік — гомозигота GG; 3) синій, зелені графіки — гетерозиготи AG

чено дітей з синдромом мальабсорбції, порушеннями метаболізму кальцію, хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, печінки та нирок, захворюваннями ендокринної системи, вагітні дівчатка підлітки, з відмовою на участь у цьому дослідженні.

Під нашим спостереженням було 36 дітей — реконвалесцентів COVID-19, віком 9–16 років, які мешкали в м. Києві і навчалися в середній школі № 70. Залежно від перебігу COVID-19 діти були поділені на дві групи: I групу становили 12 безсимптомних дітей, II групу — 24 дитини з легким/середньотяжким перебігом, які не потребували госпіталізації та лікувалися амбулаторно.

В усіх дітей проведено опитування за розробленою анкетною «Анкета вивчення поширеності захворювання на коронавірусну інфекцію (SARS-CoV-2) у дітей з урахуванням стану загального, психосоматичного здоров'я та медико-біологічних і соціологічних факторів ризику» [19].

Статус вітаміну D в обстежених дітей оцінено за показником 25 гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові, який визначено імуноферментним методом. Оптимальним рівнем забезпеченості вітаміном D прийнято показник 25(OH)D в сироватці крові від 30 нг/мл, недостатність вітаміну D — 20–29 нг/мл, а дефіцит — нижче за 20 нг/мл [14,18].

Згоду на генетичне дослідження отримано у 26 дітей, у яких вивчено генотипи та частоту розподілу алелей поліморфізму rs2228570 гена VDR. Виділення та очищення ДНК з лейкоцитів периферійної крові індивідів об-

стеженої групи проведено за стандартним фенол-хлороформним методом із протеїназою K. Якість препаратів та концентрацію ДНК визначено за спектральними характеристиками на приладі ND-1000 «Spectrophotometer» («NanoDrop», США). Для аналізу мутацій з використанням флуоресцентних зондів типу «TaqMan» («ThermoFisher», США) за інструкціями виробника проведено оптимізацію складу реакційної суміші і температурно-часового режиму. Ампліфікацію виконано на приладі «iQ5™ Multicolor Real-Time PCR Detection System» («BIO-RAD», США). Реєстрацію флуоресцентного сигналу здійснено наприкінці стадії елонгації. Отримані результати полімеразної ланцюгової реакції оцінено з використанням пакету програмного забезпечення «BIO-RAD iQ5 Optical System Software V 2.0» (2006), (рис. 1).

Корекцію вітамін D-статусу проведено відповідно до рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D для населення країн Центральної Європи та рекомендацій під час пандемії [16,18]. Саплементацию вітаміном D забезпечено препаратом холекальциферолу (Олідетрим® 1000) — 1000 МО/добу протягом 12 тижнів.

Математичну обробку отриманих результатів здійснено за допомогою стандартних статистичних пакетів програми «STATISTICA 13.0» («StatSoftInc.», серія № ZS9990000099100363DEMO-L) з використанням програмного забезпечення «Microsoft Excel» (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULOID:O15_RTM_VL.1_RTM_RU).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи.

Результати дослідження та їх обговорення

До обстеженої групи увійшли діти з середнім віком ($12,53 \pm 1,83$) років, серед яких переважали дівчата (19 (52,8%) пацієнток), тоді як хлопці становили 17 (47,2%) осіб. За даними анкетування та медичної документації, 12 (33,3%) дітей перенесли безсимптомний перебіг, а 24 (66,7%) – легкий/середньотяжкий перебіг SARS-CoV-2 інфекції, які не потребували госпіталізації. Серед симптомів COVID-19 у дітей переважали: слабкість – 18 (75,0%), нежить – 14 (58,3%), біль у горлі та артралгії – 9 (37,5%); лихоманка, кашель та міалгії – 5 (20,8%), аносмія – 4 (16,7%), дисгевзія – 7 (29,2%), біль у животі та висип – 2 (8,3%). Постковідні симптоми були у 20 (83,3%) респондентів: слабкість – 18 (75,0%); зниження фізичної активності – 11 (45,8%); головний біль – 7 (29,2%). Серед обстежених дітей на рекурентні респіраторні захворювання до 6 разів на рік хворіла 31 (86,1%) дитина.

Вивчення вітаміну D-статусу обстежених дітей залежно від перебігу перенесеного COVID-19 наведено в таблиці 1.

Визначено, що діти з безсимптомним перебігом COVID-19 характеризувалися нормальними показниками 25(OH)D ($32,68 \pm 2,12$ нг/мл). Діти, які перенесли COVID-19 легкого/середньотяжкого перебігу, вірогідно частіше (41,7%, $p=0,0085$) мали стан гіповітамінозу вітаміну D, а рідше (58,3%, $p=0,0085$) – оптимальний рівень

Таблиця 1
Вітамін D-статус обстежених дітей залежно від перебігу перенесеного COVID-19, абс. (%)

Вітамін D-статус	I група, n=12	II група, n=24	p _{1,2}
Норма	12 (100)	14 (58,3)	0,0085
Гіповітаміноз	0 (0)	10 (41,7)	0,0085
Дефіцит	0 (0)	0 (0)	-

25(OH)D, ніж діти з безсимптомним перебігом хвороби. Концентрація 25(OH)D у цієї групи дітей становила ($27,36 \pm 2,12$) нг/мл. Отримані нами результати співпадають із даними G. Feketea та співавт. (2021) щодо підлітків, які перенесли безсимптомний перебіг COVID-19 [10]. Не встановлено вірогідного зв'язку між станом гіповітамінозу та наявністю постковідних симптомів в обстежених дітей.

Оцінюючи розподіл генотипів і частот алелей за поліморфізмом rs2228570 гена VDR (табл. 2), можна відзначити тенденцію до збільшення присутності алеля A, що характеризується меншою транскрипційною активністю VDR, у дітей, які перехворіли на COVID-19 та мали постковідний синдром, хоча ця закономірність не сягала порогу статистично значущої вірогідності. Такий результат можна пояснити незначною чисельністю залучених до дослідження пацієнтів.

З іншого боку, у 80,7% обстежених дітей реєструвався генотип, до складу якого входить алель G, для якого характерна більша транскрипційна активність VDR, що може означати вищу біологічну активність вітаміну D / VDR-комплексу в цих дітей і, як наслідок, можливу прогнозовану ефективність саплементатії вітаміном D. Подібні результати отримано в ряді досліджень [3,6,7].

З аналізу впливу саплементатії холекальциферолом на рівень 25(OH)D в сироватці

Таблиця 2
Частота генотипів та алелей поліморфізму rs2228570 гена VDR у дітей, які перенесли COVID-19, абс. (%)

Група	Генотипи та алелі поліморфізму rs2228570 гена VDR				
	AA	AG	GG	A	G
I, n=11	2 (18,2)	7 (63,6)	2 (18,2)	11 (50,0)	11 (50,0)
II, n=15	3 (20,0)	10 (66,7)	2 (13,3)	16 (53,3)	14 (46,7)
Усього, n=26	5 (19,2)	17 (65,4)	4 (15,4)	27 (51,9)	25 (48,1)

Таблиця 3
Вітамін D-статус обстежених дітей до та після саплементатії холекальциферолом, нг/мл

Вітамін D-статус	До лікування	Після лікування	P _{1,2}
Нормальний	$32,68 \pm 2,12$	$40,30 \pm 5,26$	0,000
Гіповітаміноз	$27,36 \pm 1,91$	$37,54 \pm 3,36$	0,000

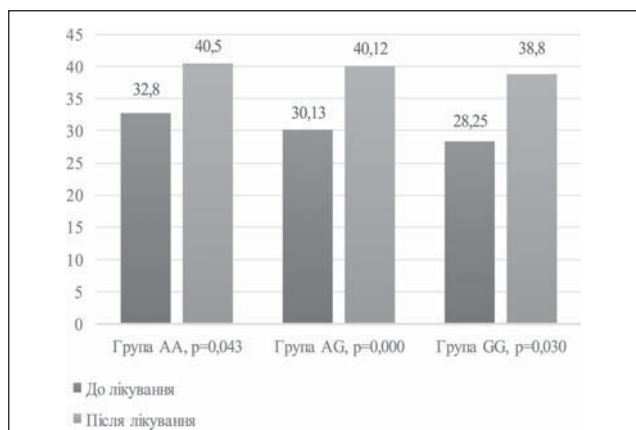


Рис. 2. Вітамін D-статус обстежених дітей до та після саплементації холекальциферолом з урахуванням генотипів за поліморфізмом rs2228570 гена VDR

крові обстежених дітей визначено, що незалежно від вихідної концентрації (табл. 3) і генотипу за поліморфізмом rs2228570 гена VDR (рис. 2) цей показник вірогідно ($p < 0,05$) сягав нормальних значень у всіх дітей.

Однак визначено тенденцію до більшого приросту 25(OH)D у дітей з генотипом, до складу якого входить алель G, що може бути інформативним прогностичним маркером для оцінки ефективності саплементації вітаміном D. Відповідно до нормалізації 25(OH)D у сироватці крові обстежених дітей вірогідно зменшилася середня кількість пропусків занять у школі через гострі респіраторні захворювання з $17,5 \pm 3,7$ дня до $3,2 \pm 1,5$ дня ($p < 0,05$).

Висновки

У результаті проведеного пілотного дослідження встановлено, що недостатня за-

безпеченість вітаміном D може розглядатись як фактор ризику симптоматичного перебігу COVID-19 у дітей. Такі діти потребують спостереження та корекції вітамін D-статусу, ефективність якої може визначатися генотипом за поліморфізмом rs2228570 гена VDR. Наявність генотипу за поліморфізмом rs2228570 гена VDR, до складу якого входить алель G, може бути інформативним прогностичним маркером для оцінки ефективності саплементації вітаміном D.

Застосування холекальциферолу 1000 МО на добу протягом 12 тижнів підвищувало забезпеченість вітаміном D в дітей, які перенесли COVID-19.

Подальші дослідження ролі вітаміну D / VDR-комплексу в розвитку та тяжкості перебігу COVID-19 у дітей дасть змогу значно розширити уявлення про патогенетичний взаємозв'язок, запропонувати та спрогнозувати ефективність персоніфікованих схем саплементації вітаміном D.

Перспективи подальших досліджень

У пілотному дослідженні отримано попередні дані з обмеженим розміром вибірки, в яких визначено тенденцію щодо взаємозв'язку 25(OH)D-відповіді на саплементацію вітаміном D у дітей, які перехворіли на COVID-19, з урахуванням генотипів за поліморфізмом rs2228570 гена VDR. Це дає підстави для проведення подальших досліджень на більш чисельних групах пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abdollahzadeh R, Shushizadeh MH, Barazandehrokh M et al. (2021). Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms and clinical / severe outcomes of COVID-19 patients. *Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*. 96 (6): 105098. doi: 10.1016/j.meegid.2021.105098.
2. Akoğlu HA, Muhammet B, Dilek K, Alemdar et al. (2021). Evaluation of childhood COVID-19 cases: a retrospective analysis. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 16 (3): 91–98.
3. Al-Daghri NM, Mohammed AK, Al-Attas OS et al. (2017). Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Modify Cardiometabolic Response to Vitamin D Supplementation in T2DM Patients. *Scientific reports*. 7 (1): 8280. doi: 10.1038/s41598-017-08621-7.
4. Ali N. (2020). Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health*. 13: 1373–1380.
5. Apaydin T, Polat H, Dincer-Yazan C et al. (2022). Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on the prognosis of COVID-19. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 96 (6): 819–830. doi: 10.1111/cen.14664.
6. Arabi A, Zahed L, Mahfoud Z et al. (2009). Vitamin D receptor gene polymorphisms modulate the skeletal response to vitamin D supplementation in healthy girls. *Bone*. 45 (6): 1091–1097. doi: 10.1016/j.bone.2009.07.074.
7. Brustad N, Greve JH, Mirzakhani H et al. (2021). High-dose vitamin D during pregnancy and pathway gene polymorphisms in prevention of offspring persistent wheeze. *Pediatr Allergy Immunol*. 32 (4): 679–689. doi: 10.1111/pai.13453.
8. Evans RM, Lippman SM. (2020). Shining Light on the COVID-19 Pandemic: A Vitamin D Receptor Checkpoint in Defense of Unregulated Wound Healing. *Cell Metab*. 32: 704–709. doi: 10.1016/j.cmet.2020.09.007.
9. Fatemeh Hadizadeh. (2021). Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic? *Nutrition Reviews*. 79 (2): 200–208. doi: 10.1093/nutrit/nuaa081.
10. Feketea G, Vlachia V, Tsiros G et al. (2021). Vitamin D Levels in Asymptomatic Children and Adolescents with Atopy during

- the COVID-19 Era. *J Pers Med.* 11 (8): 712. doi: 10.3390/jpm11080712.
11. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL et al. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 12 (4): 988.
 12. Hasanov AG, Huseinova IE. (2021). Indicators of vitamin D in case of Coronavirus infection COVID-19 in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 7(119): 34–39. [Гасанов АГ, Гусейнова ІЕ. (2021). Показатели витамина D при коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. *Современная педиатрия. Украина.* 7(119): 34–39]. doi: 10.15574/SP.2021.119.34.
 13. Hashemi SMA, Thijssen M, Hosseini SY et al. (2021). Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. *Arch Virol.* 166 (8): 2089–2108. doi: 10.1007/s00705-021-05070-6.
 14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96 (7): 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
 15. McNally JD, Sampson M, Matheson LA et al. (2014). Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and severe RSV bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 49: 790–799. doi: 10.1002/ppul.22877.
 16. NICE. (2020). COVID-19 rapid guideline: vitamin D. London: National Institute for Health and Care Excellence. Public Health England. SACN. PMID: 33378143.
 17. Okhotnikova OM, Ivanova TP, Oshlyanskaya OA, Ponochevna OV et al. (2020). Treatment protocol of coronavirus infection (COVID-19) in children with chronic somatic diseases. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 4(108): 18–32. [Охотнікова ОМ, Іванова ТП, Ошлянська ОА, Поночевна ОВ та інш. (2020). Клінічний протокол медичної допомоги дітям із коронавірусною інфекцією (COVID-19), яка перебігає на фоні хронічних соматичних захворювань. *Сучасна педіатрія. Україна.* 4(108): 18–32]. doi: 10.15574/SP.2020.108.18
 18. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M et al. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska.* 64 (4): 319–327. doi: 10.5603/EP.2013.0012.
 19. Podolskyi VV, Antypkin YuH, Podolskyi VV ta in. (2021). Anketa vuvchennia poshyrenosti zakhvoriuvannia na koronavirusnu infektsiu u ditey z urakhuvanniam stanu zahalnoho, reproduktyvnoho, psykhosomatychnoho zdorovia ta medyko-biologichnykh i sotsialnykh faktoriv ryzyku. Rischennya pro reiestratsiu avtorskoho prava na tvir № 6096 vid 13.05.2021. [Подольський ВВ, Антипкін ЮГ, Подольський ВВ та ін. (2021). Анкета вивчення поширеності захворювання на коронавірусну інфекцію у дітей з урахуванням стану загального, репродуктивного, психосоматичного здоров'я та медико-біологічних і соціальних факторів ризику. Рішення про реєстрацію авторського права на твір № 6096 від 13.05.2021].
 20. Shah K, Varna VP, Pandya A, Saxena D. (2021). Low vitamin D levels and prognosis in a COVID-19 pediatric population: a systematic review. *QJM.* 114 (7): 447–453. doi: 10.1093/qjmed/hcab202.
 21. Tripkovic L, Lambert H, Hart K et al. (2012). Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 95 (6): 1357–1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070.
 22. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB et al. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Review. Gene.* 338: 143–156.
 23. Usategui-Martin R, DeLuis-Román DA, Fernández-Gómez JM et al. (2022). Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 14 (2): 360. doi: 10.3390/nu14020360.
 24. Vieth R. (2020). Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr.* 74 (11): 1493–1497. doi: 10.1038/s41430-020-0697-1.
 25. Yasuhara J, Toshiaki K, Hisato T, Naokata S. (2020). Clinical characteristics of COVID-19 in children: a systemic review. *Pediatr Pulmonol.* 55: 2. doi: 10.1002/ppul.24991.
 26. Yılmaz K, Şen V. (2020). Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol.* 55 (12): 3595–3601. doi: 10.1002/ppul.25106.
 27. Zhou Y, Binqing F, Xiaohu Z et al. (2020). Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 7 (6): 998–1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041.
 28. Zhou YF, Luo BA, Qin LL. (2019). The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: a meta-analysis of observational studies. *Medicine.* 98 (38): 17252. doi: 10.1097/MD.00000000000017252.

Відомості про авторів:

Антипкін Юрій Геннадійович — д.мед.н., проф., академік НАМН України, зав. відділенням захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей, директор ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-80-67. <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>.

Лапшин Володимир Федорович — д.мед.н., проф., гол.н.с. відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-80-67. <https://orcid.org/0000-0003-1896-1865>.

Уманець Тетяна Рудольфівна — д.мед.н., проф., гол.н.с. відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-94. <https://orcid.org/0000-0001-9058-7383>.

Камінська Тетяна Миколаївна — д.мед.н., проф., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Шевченка, 13; тел. (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0002-6618-4143>.

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Шевченка, 13; тел. (044) 483-37-09. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Городна Олександра Володимирівна — к.біол.н., н.с. лабораторії геноміки людини відділу молекулярної генетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Адреса: м. Київ, вул. Заболотного, 150; тел. (044) 200-04-15. <https://orcid.org/0000-0003-4956-8804>.

Стрижак Світлана Костянтинівна — н.с. лабораторії цитології, ендокринології та біохімії ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-02-47; <https://orcid.org/0000-0002-8331-4050>.

Гарашенко Тетяна Андріївна — аспірант відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей, ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-90-94. <https://orcid.org/0000-0002-6086-7795>.

Лівшиць Людмила Аврамівна — д.біол.н., проф., зав. лабораторії геноміки людини відділу молекулярної генетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Адреса: м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 150; тел. (044) 200-04-15. <https://orcid.org/0000-0001-5444-3964>.

Стаття надійшла до редакції 28.06.2022 р., прийнята до друку 03.09.2022 р.